·论著·

电针对术后认知功能障碍模型大鼠炎症反应和铁死亡影响的研究

秦晓宇[1,2,3,4]，张斌森[1,3,4]，张笑佳[1,3,4]，逯晓婷[1]，刘鸿鑫[5]，王春爱[6,7*]

1.730030 甘肃省兰州市，甘肃中医药大学第一临床医学院
2.200120 上海市，同济大学附属东方医院麻醉科
3.730030 甘肃省兰州市，甘肃省中医方药挖掘与创新转化重点实验室
4.730030 甘肃省兰州市，甘肃省中药新产品创制工程实验室
5.730030 甘肃省兰州市，甘肃中医药大学针灸推拿学院
6.730050 甘肃省兰州市，甘肃省中医院麻醉疼痛医学中心
7.730050 甘肃省兰州市，甘肃省中西医结合麻醉临床医学研究中心
*通信作者：王春爱，主任医师；E-mail：chunaixx@163.com

【摘要】 **背景** 术后认知功能障碍（POCD）是增加患者术后发病率和死亡率的重要原因之一。炎症反应和铁死亡是 POCD 发生的重要机制假说，而电针改善 POCD 患者学习和记忆功能机制不清。**目的** 观察电针对 POCD 老年大鼠学习记忆及炎性细胞因子和海马神经元铁死亡的影响，探讨电针改善 POCD 的作用机制。**方法** 2022 年 1 月—2023 年 2 月选取 18~20 月龄 SD 大鼠 72 只，按照随机数字表法分为 3 组：对照组（n=24）、模型组（n=24）和电针组（n=24）。根据术后 3、7 d 两个观察时间点将每组大鼠分为 2 个亚组（对照组术后 3 d 亚组、对照组术后 7 d 亚组、模型组术后 3 d 亚组、模型组术后 7 d 亚组、电针组术后 3 d 亚组、电针组术后 7 d 亚组），每组 12 只。采用剖腹探查手术建立 POCD 模型，选取电针组大鼠百会和内关穴进行电针刺激。采用 Morris 水迷宫装置检测大鼠行为学表现，酶联免疫吸附试验检测血清、海马中白介素（IL）6、IL-10、肿瘤坏死因子 α（TNF-α）的含量，检测海马组织脂质过氧化物（LPO）、Fe^{2+}，免疫印迹法检测海马酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4（ACSL4）、铁蛋白重链 1（FTH1）、血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3（LPCAT3）蛋白表达水平。采用透射电镜观察海马区神经细胞超微结构。**结果** 术后 3 d、7 d 大鼠组别与时间对大鼠术前认知功能训练逃避潜伏期均不存在交互作用（$P_{交互}$>0.05），训练时间对逃避潜伏期主效应均显著（$P_{时间}$<0.05），组别对逃避潜伏期主效应均不显著（$P_{组间}$>0.05）。模型组术后 3 d 亚组逃避潜伏期高于对照组术后 3 d 亚组、电针组术后 3 d 亚组，穿越平台次数、目标象限停留时间低于对照组术后 3 d 亚组、电针组术后 3 d 亚组，电针组术后 3 d 亚组穿越平台次数低于对照组术后 3 d 亚组（P<0.05）。模型组术后 7 d 亚组逃避潜伏期高于对照组术后 7 d 亚组、电针组术后 7 d 亚组，穿越平台次数低于对照组术后 7 d 亚组，目标象限停留时间低于对照组术后 7 d 亚组、电针组术后 7 d 亚组（P<0.05）。模型组术后 3 d 亚组血清 IL-6、TNF-α 高于对照组术后 3 d 亚组、电针组术后 3 d 亚组，电针组术后 3 d 亚组 TNF-α 高于对照组术后 3 d 亚组，IL-10 高于对照组术后 3 d 亚组、模型组术后 3 d 亚组（P<0.05）。模型组术后 7 d 亚组血清 IL-6 高于对照组术后 7 d 亚组，TNF-α 高于对照组术后 7 d 亚组、电针组术后 7 d 亚组，电针组术后 7 d 亚组 IL-10 高于对照组术后 7 d 亚组、模型组术后 7 d 亚组（P<0.05）。模型组术后 3 d 亚组海马 IL-6、TNF-α 高于对照组术后 3 d 亚组、电针组术后 3 d 亚组，电针组术后 3 d 亚组 IL-6、TNF-α 高于对照组术后 3 d 亚组，IL-10 高于对照组术后 3 d 亚组、模型组术后 3 d 亚组（P<0.05）。模型组术后 7 d 亚组海马 IL-6、TNF-α 高于对照组术后 7 d 亚组、电针组术后 7 d 亚组，电针组术后 7 d 亚组 IL-10 高于对照组术后 7 d 亚组、模型组术后 7 d 亚组（P<0.05）。模型组术后 3 d 亚组 Fe^{2+}、LPO、ACSL4、LPCAT3 高于对照组术后 3 d 亚组、电针组术后 3 d 亚组，电针组术后 3 d 亚组高于对照组术后 3 d 亚组，模型组术后 3 d 亚组 FTH1 低于对照组术后 3 d 亚组、电针组术后 3 d 亚组，电针组术后 3 d 亚组低于对照组术后 3 d 亚组（P<0.05）。模型组术后 7 d 亚组 Fe^{2+}、LPO、ACSL4、LPCAT3 高于对照组术后 7 d 亚组、电针组术后 7 d 亚组，FTH1 低于术后 7 d 亚组、电针组术后 7 d 亚组（P<0.05）。模型组术后 3、7

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82260973）；甘肃省科技计划项目（20YF3FA020）；兰州市科技计划项目（2022-3-31）
引用本文：秦晓宇，张斌森，张笑佳，等. 电针对术后认知功能障碍模型大鼠炎症反应和铁死亡影响的研究［J］. 中国全科医学，2023.［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0449.［www.chinagp.net］
QIN X Y，ZHANG B S，ZHANG X J，et al. Effect of electroacupuncture on inflammation response and ferroptosis in rats modeling postoperative cognitive dysfunction［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.
本文数字出版日期：

d 亚组海马组织视野内细胞核双核膜结构清晰，核周隙未见明显增宽，形态不规则，表面凹凸不平；核内染色质浓缩边集；胞质内少量线粒体膜破裂，膜结构消失；部分内质网明显扩张；并可见部分髓鞘断裂，排列紊乱；电针组术后 3、7 d 亚组较模型组明显改善。**结论** 炎性细胞因子失衡和神经元铁死亡可能是 POCD 发生的重要病因机制；电针能够改善 POCD 老年大鼠的学习记忆能力，其发挥脑保护作用机制可能与其调控全身和中枢炎性细胞因子水平以及神经元细胞铁死亡途径有关。

【关键词】 认知功能障碍；术后认知并发症；电针；百会；内关；炎症；铁死亡

【中图分类号】 R 619 R 741 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0449

Effect of Electroacupuncture on Inflammation Response and Ferroptosis in Rats Modeling Postoperative Cognitive Dysfunction

QIN Xiaoyu[1, 2, 3, 4]，*ZHANG Binsen*[1, 3, 4]，*ZHANG Xiaojia*[1, 3, 4]，*LU Xiaoting*[1]，*LIU Hongxin*[5]，*WANG Chunai*[6, 7*]

1.The First Clinical Medical College，Gansu University of Chinese Medicine，Lanzhou 730030，China

2.Department of Anesthesiology，East Hospital Affiliated to Tongji University，Shanghai 200120，China

3.Key Laboratory of Gansu Provincial Prescription Mining and Innovative Translational Laboratory，Lanzhou 730030，China

4.Gansu Provincial Traditional Chinese Medicine New Product Creation Engineering Laboratory，Lanzhou 730030，China

5.College of Acupuncture and Tuina，Gansu University of Chinese Medicine，Lanzhou 730030，China

6.Anesthesiology and Pain Medicine Center，Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine，Lanzhou 730050，China

7.Clinical Medical Research Centre for Integrated Chinese and Western Medicine in Anaesthesia of Gansu Provincial，Lanzhou 730050，China

[*]Corresponding author：WANG Chunai，Chief physician；E-mail：chunaixx@163.com

【Abstract】 **Background** Postoperative cognitive dysfunction（POCD）is one of the major causes of increased postoperative morbidity and mortality in patients. The inflammatory response and ferroptosis are the principal hypotheses of the mechanism of POCD development. But the mechanism of electroacupuncture to improve learning and memory function in POCD patients is unclear. **Objective** To observe the effect of electroacupuncture on learning，memory，inflammatory cytokines and ferroptosis of hippocampal neurons in aged rats with POCD，so as to explore the mechanism of improving POCD by electroacupuncture. **Methods** From January 2022 to February 2023，72 SD rats aged 18 to 20 months were selected and divided into 3 groups according to random number table method of control group（*n*=24），model group（*n*=24）and electroacupuncture group（*n*=24）. According to the observation time points of 3 and 7 days postoperative，the rats in each group were divided into 2 the subgroups（3 d postoperative subgroup in control group，7 d postoperative subgroup in control group，3 d postoperative subgroup in model group，7 d postoperative subgroup in model group，3 d postoperative subgroup in electroacupuncture group，7 d postoperative subgroup in electroacupuncture group），with 12 rats in each group. POCD model was established by exploratory laparotomy，and Baihui and Neiguan points were stimulated by electroacupuncture. The Morris water maze device was used to detect the behavioral performance of rats. The contents of interleukin（IL）6，IL-10，tumor necrosis factor alpha（TNF-α）in serum and hippocampus were detected by enzyme-linked immunosorbent assay，and lipid peroxides（LPO）and Fe^{2+} in hippocampus were detected. The protein expression levels of acyl coenzyme A synthetase long-chain family member 4（ACSL4），ferritin heavy chain 1（FTH1）and lysophosphatidylcholine acyltransferase-3（LPCAT3）in hippocampus were detected by Western Blotting. The ultrastructure of hippocampal neurons was observed by transmission electron microscopy. **Results** Group and time had no interaction effect on the escape latency of cognitive function training at 3 and 7d postoperatively（Pinteraction>0.05），the main effect of training time on the escape latency of cognitive function training was significant（Ptime<0.05），and the main effect of group on the escape latency was not significant（Pgroup>0.05）. The escape latency of 3d postoperative subgroup in model group was higher than that of 3d postoperative subgroup in control group and 3d postoperative subgroup in electroacupuncture group. The frequency of crossing platform and target quadrant residence time of 3d postoperative subgroup in model group were lower than those of 3d postoperative subgroup in control group and 3d postoperative subgroup in electroacupuncture group；the frequency of crossing platform in 3d postoperative subgroup in electroacupuncture group was lower than that of 3d postoperative subgroup in control group（P<0.05）. The escape latency of 7d postoperative subgroup in model group was higher than that of 7d postoperative subgroup in control group and 7d postoperative subgroup in electroacupuncture group，the frequency of crossing platform was lower than that of 7d postoperative subgroup in control group，and the target quadrant residence time was lower than that of 7d postoperative subgroup in control group and 7d postoperative subgroup in

electroacupuncture group (P<0.05). Serum IL-6 and TNF-α in 3d postoperative subgroup in model group were higher than those in 3d postoperative subgroup in control group and 3d postoperative subgroup in electroacupuncture group (P<0.05). TNF-α in 3d postoperative subgroup in electroacupuncture group was higher than that in 3d postoperative subgroup in control group (P<0.05), and IL-10 was higher than that in 3d postoperative subgroup in control group and 3d postoperative subgroup in model group (P<0.05). Serum IL-6 was higher in 7d postoperative subgroup in model group than in 7d postoperative subgroup in control group, and TNF-α was higher than 7d postoperative subgroup in control group and 7 d postoperatively subgroup in electroacupuncture group, and IL-10 was higher in 7d postoperative subgroup in electroacupuncture group than the 7d postoperative subgroup in control group and 7d postoperatively subgroup in model group (P<0.05). The levels of hippocampal IL-6 and TNF-α in 3d postoperative subgroup in model group were higher than those of 3d postoperative subgroup in control group and 3d postoperative subgroup in electroacupuncture group, and the level of IL-10 was higher than that of 3d postoperative subgroup in control group and 3d postoperative subgroup in model group (P<0.05). Hippocampal IL-6 and TNF-α levels in 7d postoperative subgroup in model group were higher than those in 7d postoperative subgroup in control group and 7d postoperative subgroup in electroacupuncture group, and IL-10 in 7d postoperative subgroup in electroacupuncture group was higher than that in 7d postoperative subgroup in contol group and 7d postoperative subgroup in model group (P<0.05). Fe^{2+}, LPO, ACSL4 and LPCAT3 in 3d postoperative subgroup in model group were higher than those in 3d postoperative subgroup in control group and 3d postoperative subgroup in electroacupuncture group, Fe^{2+}, LPO, ACSL4 and LPCAT3 in 3d postoperative subgroup in electroacupuncture group were higher than those in 3d postoperative subgroup in control group; FTH1 in 3d postoperative subgroup in model group was lower than that in 3d postoperative subgroup in control group and 3d postoperative subgroup in electroacupuncture group, FTH1 in 3d postoperative subgroup in electroacupuncture group was lower than that in 3d postoperative subgroup in control group (P<0.05). Fe^{2+}, LPO, ACSL4 and LPCAT3 in 7d postoperative subgroup in model group were higher than those in 7d postoperative subgroup in control group and 7d postoperative subgroup in electroacupuncture group, FTH1 in 7d postoperative subgroup in model group was lower than that in 7d postoperative subgroup in control group and 7d postoperative subgroup in electroacupuncture group (P<0.05). In 3d and 7d postoperative subgroups in model group, the structure of double nuclear membrane of cell nucleus was clear in the hippocampal field of vision, and the perinuclear space was not significantly widened, with irregular shape and uneven surface; the chromatin in the nucleus was concentrated and marginalized; a small amount of mitochondrial membranes in the cytoplasm were broken and the membrane structure disappeared; part of the endoplasmic reticulum expanded obviously; some myelin sheaths were broken and disorganized. The 3d and 7d postoperative subgroups in electroacupuncture group improved significantly compared with 3d and 7d postoperative subgroups in model group. **Conclusion** The imbalance of inflammatory cytokines and ferroptosis of neurons may be the important etiological mechanism for the development of POCD. Electroacupuncture can improve the learning and memory abilities in aged rats with POCD, and the mechanism of its brain protection may be related to the regulation of systemic and central inflammatory cytokines and the pathway of ferroptosis in neurons.

【Key words】 Cognitive dysfunction; Postoperative cognitive complications; Electroacupuncture; Baihui; Neiguan; Inflammation; Ferroptosis

术后认知功能障碍（postoperative cognitive dysfunction，POCD）是一种术后常见的神经系统并发症。数据显示，60 岁以上非心脏手术患者 POCD 发生率高达 56%，且随年龄的增长逐渐增高[1-2]。POCD 严重影响了患者的术后康复和生活质量，增加了患者的经济负担以及疾病的发病率和死亡率[3]。目前，国际和国内多学科专家共识指出，降低 POCD 发生的主要措施仍以围手术期预防为主[4-5]。POCD 药物治疗本身存在不良反应，和麻醉药物作用还可能增加手术风险。研究表明，电针对 POCD 患者认知功能改善疗效确切，且不良反应更少，成本更低[6]，然而具体机制尚不明确。铁死亡是一种新发现的铁依赖性程序性细胞死亡方式，参与诱导了 POCD 神经损伤并诱发炎症反应[7]。炎症是导致 POCD 的重要病理因素，麻醉 / 手术后促炎和抗炎细胞因子大量表达，进一步加重神经元细胞死亡[8]。而电针能否通过抑制铁死亡途径及其调控促炎和抗炎细胞因子间的失衡进而减轻 POCD 鲜有报道。因此，本研究以老年 POCD 大鼠模型为研究对象，观察电针百会、内关穴对术后学习记忆功能、促炎和抗炎细胞因子以及铁死亡的影响。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 研究时间 2022 年 1 月—2023 年 2 月。18~20 月龄 SPF 级健康雌性 SD 大鼠 72 只，体质量 350~450 g，由甘肃中医药大学动物实验中心提供，许可证号：

SCXK（甘）2020-0001。饲养期间大鼠自由摄食水，室内温度 22~24° C，相对湿度 40~70%，12 h 光 / 暗环境循环。本研究通过甘肃中医药大学实验动物伦理委员会批准（2021-200）。

1.1.2 主要实验仪器和耗材：针灸针（北京科苑达医疗器械有限公司，规格：0.25 mm × 25 mm），电子针疗仪（苏州医疗用品厂有限公司），医用逢合针（杭州华威医疗用品有限公司），Morris 水迷宫系统（成都泰盟科技有限公司），离心机（德国 Eppendorf 公司），酶标仪（美国 Molecular 公司），摇床（美国 SCILOGEX 公司），转印槽（美国 Bio-Rad 公司），透射电子显微镜（日本日立公司）。

1.1.3 主要药品和试剂：丙泊酚（江苏恩华药业股份有限公司，货号：国药准字 H20123138），大鼠肿瘤坏死因子 α（tumor necrosis factor，TNF-α）、白介素（interleukin，IL）6、IL-10 ELISA 试剂盒（上海酶联生物科技有限公司），铁含量检测试剂盒（美国 Abcam 公司，货号：ab83366），脂质过氧化物（lipid peroxidation，LPO）试剂盒（南京建成生物工程研究所有限公司，货号：A106-1-2），酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4（acyl-CoA synthetase long chain family member 4，ACSL4）、铁蛋白重链 1（ferritin heavy chain 1，FTH1）、GAPDH 抗体（美国 Immunoway 公司，货号分别为：YT8070、ab75972、YM3029），溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3（lysophosphatidylcholine acyltransferase 3，LPCAT3）抗体（美国 Abcam 公司，货号：ab232958）。

1.2 实验方法

1.2.1 实验分组：大鼠适应性喂养 1 周后，按照随机数字表法分为 3 组：对照组（*n*=24）、模型组（*n*=24）和电针组（*n*=24）。术后观察大鼠并进行行为学检测，根据术后 3、7 d 两个观察时间点将每组大鼠分为 2 个亚组（对照组术后 3 d 亚组、对照组术后 7 d 亚组、模型组术后 3 d 亚组、模型组术后 7 d 亚组、电针组术后 3 d 亚组、电针组术后 7 d 亚组），每组 12 只。

1.2.2 POCD 大鼠模型建立：参考文献[9-10]的方法，采用剖腹探查手术建立 POCD 模型。对照组捆绑固定和腹腔注射等量 0.9% 氯化钠溶液，其余组大鼠腹腔注射 150 mg/kg 丙泊酚麻醉。待大鼠翻正反射消失、夹尾实验无反应后，用剃毛刀剔除腹部毛发，对拟进行手术部位碘伏消毒。用手术刀沿大鼠剑突下方约 1 cm 处的腹部正中白线做约 3 cm 切口，然后剪开大鼠腹肌和腹膜，暴露腹腔内脏。随后按照肝脏、脾脏、胃、肠道、肾脏顺序依次探查。每次探查时间为 3 min，共探查 3 次，间隔时间为 7 min。在每次探查间隔时间内，从腹腔内取出约 10 cm 的小肠，用生理盐水预浸泡的纱布覆盖，然后用手指轻微搓揉肠管约 3 min，然后将其送回腹腔。整个手术探查时间约为 30 min。探查结束后，用 4-0 手术缝线逐层缝合肌肉和皮肤，并用无菌辅料覆盖腹部。Morris 水迷宫行为学检测结果与对照组比较差异显著，即为建模成功。

1.2.3 给电针组大鼠穿上自制鼠衣，然后绷带捆绑固定。选取大鼠百会和双侧内关穴，取穴位置参照《实验动物常用穴位名称与定位 第 2 部分：大鼠》[11]。一次性无菌针灸针在百会穴位置向后斜刺 2 mm，内关穴位置直刺 1 mm。在疏密波，20/100 Hz 频率，1 mA 电流强度条件下刺激 20~30 min。于造模前 2 d 开始干预，1 次 / d，连续 5 d。对照组和模型组大鼠在电针组大鼠刺激期间做同样捆绑固定。

1.2.4 实验过程中 4 只大鼠被排除，包括对照组术后 3 d 亚组 1 只大鼠认知功能训练过程中发现视物不清，模型组术后 7 d 亚组、电针组术后 3 d 亚组、电针组术后 7 d 亚组各 1 只大鼠造模后次日死亡。最终共纳入 68 只大鼠。

1.2.5 Morris 水迷宫装置检测大鼠行为学表现：术前通过定位航行实验对大鼠进行认知功能训练，将大鼠头朝池壁放入水中，记录大鼠逃避潜伏期。若在 120 s 内找到平台，则平台上停留 10 s；若在 120 s 内未找到平台（潜伏期记为 120 s），则引导至平台上并停留 15 s。训练共历时 5 d，每天定于固定时间段训练 4 次（即分别将大鼠从不同象限放入水中），大鼠每两次训练时间间隔至少为 15~20 min。于术后 3、7 d 行定位航行实验检测（方法同上）。定位航行实验结束后，撤出平台，将大鼠于同一象限放入水中，行空间探索实验。记录 120 s 内大鼠的游泳路径和穿越原平台位置次数。

1.2.6 行为学实验完成后，3% 戊巴比妥钠 30 mg/kg 腹腔注射麻醉大鼠。待大鼠翻正反射、夹尾反应消失后打开腹腔，暴露腹主动脉，采用无菌采血管取血。将血液室温下静置 30 min，于低温离心机中 3 000r/min 离心 15 min（离心半径 8 cm），取血清于冻存管中。然后断头取脑，冰上迅速分离海马组织。按照试剂盒说明书逐步操作。使用酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度（OD 值），根据标准曲线计算血清、海马样品中 IL-6、IL-10、TNF-α 的含量。每个亚组取 5 只大鼠的海马组织检测 IL-6、IL-10、TNF-α。

1.2.7 取大鼠海马组织裂解匀浆，4℃，3 000 r/min 离心 20 min（离心半径 8 cm），取上清。应用组织铁含量检测试剂盒检测海马组织中 Fe^{2+} 的浓度。具体步骤遵照试剂盒说明书进行。

1.2.8 取大鼠海马组织，按照试剂盒说明书逐步操作，在 586 nm 波长下通过酶标仪测定 OD 值，计算各组大鼠 LPO 相对含量。

1.2.9 免疫印迹法（Western blot）检测海马 ACSL4、

LPCAT3 和 FTH1 蛋白表达水平：每组选取 5 只大鼠，取海马组织 100 mg，加入裂解液提取总蛋白，采用 BCA 法测定样品蛋白浓度。根据目的蛋白分子量配置相应浓度分离胶。将样品蛋白加入到上样孔中（量依据 BCA 浓度计算所得），以 80 V 电压开始电泳，待 Marker 散开后调至 120 V。电泳后，将蛋白转移到聚偏二氟乙烯膜上，置于 5% 脱脂奶粉中封闭 120~150 min。加入稀释好的一抗，4 ℃摇床孵育过夜。加 TBST 稀释好的二抗，室温摇床孵育 1.5 h。加入 ECL 发光液，机器曝光成像，Image J 软件中分析条带灰度值。

1.2.10 透射电镜观察海马区神经细胞超微结构：取灌注后的大鼠海马组织，在 2.5% 戊二醛中固定过夜。经脱水、包埋后，将样品切成超薄切片（厚度 60~80 nm）。用醋酸铀、柠檬酸铅双染色。水洗，充分干燥后在透射电镜下观察细胞超微结构。

1.3 统计学方法

采用 GraphPad Prism 8.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以（$\bar{x} \pm s$）表示，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用 Bonferroni 检验。不符合正态分布的计量资料以 M（P_{25}，P_{75}）表示，多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验，组间两两比较采用 Dunn's 检验。术前不同时间认知功能训练计量资料多组间比较采用双因素方差分析。以 P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠行为学检测结果

2.1.1 术后 3 d、7 d 大鼠组别与时间对大鼠术前认知功能训练逃避潜伏期均不存在交互作用（$P_{交互}$>0.05），训练时间对逃避潜伏期主效应均显著（$P_{时间}$<0.05），组别对逃避潜伏期主效应均不显著（$P_{组间}$>0.05），见表 1、表 2。

2.1.2 大鼠术后 3 d 逃避潜伏期、穿越平台次数、目标象限停留时间比较，差异有统计学意义（P<0.05），其中模型组术后 3 d 亚组逃避潜伏期高于对照组术后 3 d 亚组、电针组术后 3 d 亚组，穿越平台次数、目标象限停留时间低于对照组术后 3 d 亚组、电针组术后 3 d 亚组，电针组术后 3 d 亚组穿越平台次数低于对照组术后 3 d 亚组。大鼠术后 3 d 平均游泳速度比较，差异无统计学意义（P>0.05），见表 3。大鼠术后 7 d 逃避潜伏期、穿越平台次数、目标象限停留时间比较，差异有统计学意义（P<0.05），其中模型组术后 7 d 亚组逃避潜

表 1 术后 3 d 观察亚组大鼠术前认知功能训练逃避潜伏期比较（s）

Table 1 Comparison of cognitive function training escape latency in 3d postoperative subgroups

组别	只数	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天
对照组术后 3 d 亚组	11	89.01 ± 14.95	56.72 ± 19.55	42.25 ± 17.55	27.72 ± 10.25	23.68 ± 8.89
模型组术后 3 d 亚组	12	94.83 ± 18.17	55.49 ± 24.96	38.38 ± 25.10	30.14 ± 17.67	24.09 ± 5.31
电针组术后 3 d 亚组	11	90.99 ± 18.35	61.82 ± 19.23	36.31 ± 16.19	24.90 ± 10.31	22.18 ± 8.87
F 值	$F_{交互}$=0.469，$F_{组间}$=0.046，$F_{时间}$=126.000					
P 值	$P_{交互}$=0.876，$P_{组间}$=0.956，$P_{时间}$<0.001					

表 2 术后 7 d 观察亚组大鼠术前认知功能训练逃避潜伏期比较（s）

Table 2 Comparison of cognitive function training escape latency in 7d postoperative subgroups

组别	只数	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天
对照组术后 7 d 亚组	12	87.82 ± 21.73	58.45 ± 25.88	37.79 ± 16.06	27.37 ± 15.46	21.96 ± 8.21
模型组术后 7 d 亚组	11	86.78 ± 27.43	57.71 ± 28.77	42.15 ± 22.49	27.27 ± 14.48	20.21 ± 4.08
电针组术后 7 d 亚组	11	94.19 ± 18.24	60.58 ± 35.51	36.95 ± 19.26	24.24 ± 12.35	19.89 ± 12.93
F 值	$F_{交互}$=0.344，$F_{组间}$=0.003，$F_{时间}$=109.200					
P 值	$P_{交互}$=0.947，$P_{组间}$=0.997，$P_{时间}$<0.001					

表 3 大鼠术后 3 d 学习记忆情况比较

Table 3 Comparison of learning and memory of rats in 3d postoperative subgroups

组别	只数	逃避潜伏期〔M（P_{25}，P_{75}），s〕	穿越平台次数（次）	目标象限停留时间（s）	平均游泳速度（cm/s）
对照组术后 3 d 亚组	11	15.66（13.34，25.77）	10.82 ± 3.95	50.77 ± 11.09	24.14 ± 3.56
模型组术后 3 d 亚组	12	55.67（36.54，67.66）[b]	3.92 ± 1.73[b]	35.50 ± 7.55[b]	24.73 ± 3.86
电针组术后 3 d 亚组	11	27.11（23.29，32.77）[c]	7.27 ± 2.33[bc]	46.82 ± 9.51[c]	27.03 ± 5.42
F（H）值		19.410[a]	17.460	8.185	1.372
P 值		<0.001	<0.001	0.010	0.269

注：[a] 表示 H 值，[b] 表示与对照组术后 3 d 亚组比较 P<0.05，[c] 表示与模型组术后 3 d 亚组比较 P<0.05。

伏期高于对照组术后 7 d 亚组、电针组术后 7 d 亚组，穿越平台次数低于对照组术后 7 d 亚组，目标象限停留时间低于对照组术后 7 d 亚组、电针组术后 7 d 亚组。大鼠术后 7 d 平均游泳速度比较，差异无统计学意义（P>0.05），见表 4。

2.2 大鼠术后炎症反应情况

2.2.1 大鼠术后 3 d 观察亚组血清 IL-6、TNF-α、IL-10 含量比较，差异有统计学意义（P<0.05），其中模型组术后 3 d 亚组 IL-6、TNF-α 高于对照组术后 3 d 亚组、电针组术后 3 d 亚组，电针组术后 3 d 亚组 TNF-α 高于对照组术后 3 d 亚组，IL-10 高于对照组术后 3 d 亚组、模型组术后 3 d 亚组，见表 5。术后 7 d 观察亚组血清 IL-6、TNF-α、IL-10 含量比较，差异有统计学意义（P<0.05），其中模型组术后 7 d 亚组 IL-6 高于对照组术后 7 d 亚组，TNF-α 高于对照组术后 7 d 亚组、电针组术后 7 d 亚组，电针组术后 7 d 亚组 IL-10 高于对照组术后 7 d 亚组、模型组术后 7 d 亚组，见表 6。

2.2.2 大鼠术后 3 d 观察亚组海马 IL-6、TNF-α、IL-10 含量比较，差异有统计学意义（P<0.05），其中模型组术后 3 d 亚组 IL-6、TNF-α 高于对照组术后 3 d 亚组、电针组术后 3 d 亚组，电针组术后 3 d 亚组 IL-6、TNF-α 高于对照组术后 3 d 亚组，IL-10 高于对照组术后 3 d 亚组、模型组术后 3 d 亚组，见表 7。模型组术后 7 d 亚组 IL-6、TNF-α 高于对照组术后 7 d 亚组、电针组术后 7 d 亚组，电针组术后 7 d 亚组 IL-10 高于对照组术后 7 d 亚组、模型组术后 7 d 亚组，见表 8。

2.3 大鼠术后铁死亡指标的检测结果

术后 3 d 观察亚组大鼠海马 Fe^{2+}、LPO、ACSL4、FTH1 和 LPCAT3 相对表达量比较，差异有统计学意义（P<0.05），其中模型组术后 3 d 亚组 Fe^{2+}、LPO、ACSL4、LPCAT3 高于对照组术后 3 d 亚组、电针组术后 3 d 亚组，电针组术后 3 d 亚组高于对照组术后 3 d 亚组，模型组术后 3 d 亚组 FTH1 低于对照组术后 3 d 亚组、电针组术后 3 d 亚组，电针组术后 3 d 亚组低于对照组术后 3 d 亚组，见表 9。大鼠术后 7 d 观察亚组大鼠海马 Fe^{2+}、LPO、ACSL4、FTH1 和 LPCAT3 相对表

表 4 大鼠术后 7 d 学习记忆情况比较
Table 4 Comparison of learning and memory of rats in 7d postoperative subgroups

组别	只数	逃避潜伏期（s）	穿越平台次数（次）	目标象限停留时间（s）	平均游泳速度（cm/s）
对照组术后 7 d 亚组	12	22.83 ± 12.75	8.92 ± 3.50	48.12 ± 7.94	25.90 ± 4.39
模型组术后 7 d 亚组	11	39.60 ± 16.22[a]	5.64 ± 1.80[a]	37.49 ± 8.51[a]	23.63 ± 7.19
电针组术后 7 d 亚组	11	24.29 ± 9.91[b]	8.73 ± 3.17	49.67 ± 6.63[b]	28.03 ± 3.78
F 值		5.550	4.396	8.153	1.896
P 值		0.009	0.021	0.010	0.167

注：[a] 表示与对照组术后 7 d 亚组比较 P<0.05，[b] 表示与模型组术后 7 d 亚组比较 P<0.05。

表 5 术后 3 d 观察亚组大鼠血清 IL-6、TNF-α 及 IL-10 水平比较（pg/mL）
Table 5 Comparison of serum IL-6，TNF-α and IL-10 levels in 3d postoperative subgroups

组别	只数	IL-6	TNF-α	IL-10〔M（P_{25}，P_{75}）〕
对照组术后 3 d 亚组	11	19.59 ± 9.01	233.20 ± 24.53	38.25（36.56，43.88）
模型组术后 3 d 亚组	12	54.19 ± 14.98[b]	390.10 ± 47.78[b]	80.25（73.08，87.57）[b]
电针组术后 3 d 亚组	11	34.26 ± 15.72[c]	308.50 ± 48.90[bc]	159.50（135.60，172.80）[bc]
F（H）值		18.750	39.910	29.110[a]
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注：IL-6= 白介素 6，TNF-α = 肿瘤坏死因子 α，IL-10= 白介素 10；[a] 为 H 值，[b] 表示与对照组术后 3 d 亚组比较 P<0.05，[c] 表示与电针组术后 3 d 亚组比较 P<0.05。

表 6 术后 7 d 观察亚组大鼠血清 IL-6、TNF-α 及 IL-10 水平比较（pg/mL）
Table 6 Comparison of serum IL-6，TNF-α and IL-10 levels in 7d postoperative subgroups

组别	只数	IL-6〔M（P_{25}，P_{75}）〕	TNF-α	IL-10
对照组术后 7 d 亚组	12	22.54（11.02，27.43）	201.90 ± 39.48	37.71 ± 5.70
模型组术后 7 d 亚组	11	39.76（26.78，49.81）[b]	336.10 ± 85.63[b]	50.69 ± 9.08[b]
电针组术后 7 d 亚组	11	25.45（12.17，38.67）	248.60 ± 41.62[c]	80.89 ± 16.12[bc]
F（H）值		9.622[a]	15.200	45.680
P 值		0.008	<0.001	<0.001

注：[a] 为 H 值，[b] 表示与对照组术后 3 d 亚组比较 P<0.05，[c] 表示与模型组术后 3 d 亚组比较 P<0.05。

达量比较，差异有统计学意义（P<0.05），其中模型组术后 7 d 亚组 Fe^{2+}、LPO、ACSL4、LPCAT3 高于对照组术后 7 d 亚组、电针组术后 7 d 亚组，FTH1 低于对照组术后 7 d 亚组、电针组术后 7 d 亚组，见表 10。术后 3、7 d 大鼠 ACSL4、FTH1 和 LPCAT3 蛋白条带图见图 1、图 2。

2.4　大鼠术后海马组织超微结构变化

对照组术后 3 d、7 d 亚组海马组织视野内细胞核形态规则、表面光滑，双核膜结构清晰，核周隙正常，核内染色质未见凝集；胞质内部分线粒体自噬；内质网丰富，未见明显扩张，见图 3A、图 3D。模型组术后 3、7 d 亚组海马组织视野内细胞核双核膜结构清晰，核周隙未见明显增宽，形态不规则，表面凹凸不平；核内染色质浓缩边集；胞质内少量线粒体膜破裂，膜结构消失；部分内质网明显扩张；并可见部分髓鞘断裂，排列紊乱，见图 3B、图 3E。电针组术后 3、7 d 亚组海马组织视野内细胞核形态规则，表面光滑，双核膜结构清晰，核周隙未见明显增宽，染色质分布较均匀；胞质内部分线粒

表 7　术后 3 d 观察亚组大鼠海马 IL-6、TNF-α 及 IL-10 水平比较（pg/mL）

Table 7　Comparison of IL-6，TNF-α and IL-10 levels in hippocampus in 3d postoperative subgroups

组别	只数	IL-6	TNF-α	IL-10
对照组术后 3 d 亚组	5	34.35 ± 3.94	45.22 ± 4.60	13.06 ± 0.96
模型组术后 3 d 亚组	5	88.79 ± 3.93[a]	148.10 ± 12.78[a]	33.74 ± 2.17[a]
电针组术后 3 d 亚组	5	55.96 ± 3.66[ab]	93.62 ± 16.31[ab]	57.48 ± 3.77[ab]
F 值		254.000	88.200	373.800
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注：[a] 表示与对照组比较 P<0.05，[b] 表示与模型组比较 P<0.05。

表 8　术后 7 d 观察亚组大鼠海马 IL-6、TNF-α 及 IL-10 水平比较（pg/mL）

Table 8　Comparison of IL-6，TNF-α and IL-10 levels in hippocampus in 7d postoperative subgroups

组别	只数	IL-6	TNF-α	IL-10
对照组术后 7 d 亚组	5	30.29 ± 2.21	43.98 ± 2.82	11.69 ± 0.78
模型组术后 7 d 亚组	5	58.52 ± 5.10[a]	88.99 ± 12.32[a]	25.78 ± 1.90[a]
电针组术后 7 d 亚组	5	35.73 ± 3.31[b]	50.21 ± 2.45[b]	37.78 ± 3.75[ab]
F 值		80.490	53.860	140.200
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注：[a] 表示与对照组比较 P<0.05，[b] 表示与模型组比较 P<0.05。

表 9　术后 3 d 观察亚组大鼠海马 Fe^{2+}、LPO、ACSL4、FTH1 和 LPCAT3 相对表达水平比较

Table 9　Comparison of relative expression levels of Fe^{2+}，LPO，ACSL4，FTH1，and LPCAT3 in 3d postoperative subgroups

组别	只数	Fe^{2+}	LPO	ACSL4	FTH1	LPCAT3
对照组术后 3 d 亚组	5	1.03 ± 0.12	0.99 ± 0.17	0.66 ± 0.05	1.20 ± 0.10	0.46 ± 0.04
模型组术后 3 d 亚组	5	1.77 ± 0.19[a]	2.82 ± 0.24[a]	1.27 ± 0.08[a]	0.60 ± 0.04[a]	1.20 ± 0.13[a]
电针组术后 3 d 亚组	5	1.39 ± 0.11[ab]	1.85 ± 0.23[ab]	0.86 ± 0.06[ab]	0.78 ± 0.03[ab]	0.86 ± 0.12[ab]
F 值		33.680	89.120	110.300	120.700	63.600
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：LPO= 脂质过氧化物，ACSL4= 酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4，FTH1= 铁蛋白重链 1，LPCAT3= 溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3；[a] 表示与对照组比较 P<0.05，[b] 表示与模型组比较 P<0.05。

表 10　术后 7 d 观察亚组大鼠海马 Fe^{2+}、LPO、ACSL4、FTH1 和 LPCAT3 相对表达水平比较

Table 10　Comparison of relative expression levels of Fe^{2+}，LPO，ACSL4，FTH1，and LPCAT3 in 7d postoperative subgroups

组别	只数	Fe^{2+}	LPO	ACSL4	FTH1	LPCAT3
对照组术后 7 d 亚组	5	1.01 ± 0.16	1.00 ± 0.10	0.83 ± 0.03	1.08 ± 0.11	0.62 ± 0.09
模型组术后 7 d 亚组	5	1.50 ± 0.13[a]	1.50 ± 0.24[a]	1.05 ± 0.07[a]	0.71 ± 0.07[a]	1.06 ± 0.09[a]
电针组术后 7 d 亚组	5	1.09 ± 0.13[b]	1.12 ± 0.11[b]	0.89 ± 0.07[b]	1.02 ± 0.10[b]	0.68 ± 0.08[b]
F 值		18.300	13.010	16.590	22.910	39.240
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

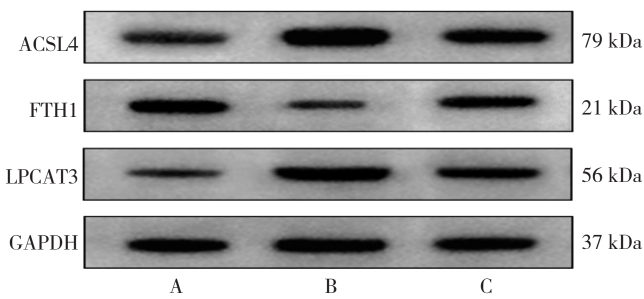
注：[a] 表示与对照组比较 P<0.05，[b] 表示与模型组比较 P<0.05。

体膜破裂，嵴结构消失或减少，基质电子密度降低呈空泡化，并可见少量线粒体自噬；部分内质网可见轻度扩张；并可见少量自噬体；胞质内还可见少量电子密度中等的均质性无界膜的脂滴，见图 3C、图 3F。

3 讨论

POCD 患者主要症状包括术后精神错乱、焦虑、人格改变以及记忆力和认知能力减退。其属于中医"痴呆""健忘""呆病"等范畴，病位在脑，与心肝脾肾紧密相关。髓减脑衰，神机失用是其主要病机。因肾精不足、气血亏虚或情志所伤，髓海失充，脑失所养；或瘀血、实邪痹阻脑络，清窍失养，脑髓空虚而发病[12]。

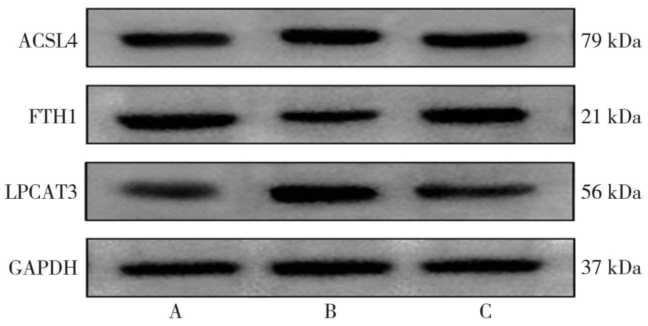
铁死亡是近年来提出的一种以铁依赖性 LPO 和脂质活性氧（reactive oxygen species，ROS）堆积为特点的新型细胞死亡方式，其发生主要是由于细胞铁代谢紊乱、氨基酸抗氧化系统不平衡以及 LPO 堆积导致的。铁离子在铁死亡过程中至关重要，铁代谢紊乱会使 Fe^{2+} 过多的累积在细胞内，Fe^{2+} 通过芬顿反应导致 ROS 积累，引起细胞氧化应激损伤。FTH 是一种铁载体蛋白，它能够将铁离子转运到细胞内，从而维持细胞内铁离子的平衡，并具有铁氧化酶活性，以防止铁介导的 ROS 产生[13]。研究表明，麻醉 / 手术后细胞或脑铁含量显著



注：ACSL4= 酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4，FTH1= 铁蛋白重链 1，LPCAT3= 溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3；A 为对照组术后 3 d 亚组，B 为模型组术后 3 d 亚组、C 为电针组术后 3 d 亚组。

图 1 术后 3 d 观察亚组大鼠海马 ACSL4、FTH1 和 LPCAT3 蛋白条带图

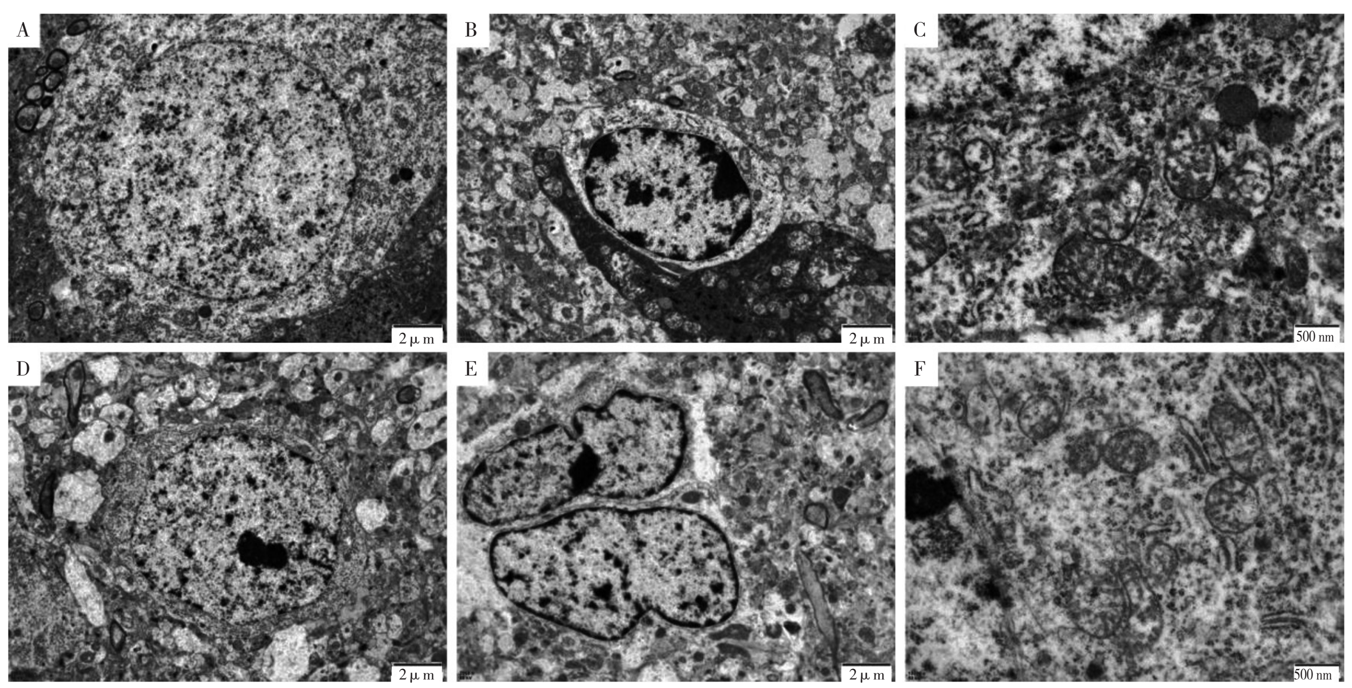
Figure 1 The protein bands of ACSL4，FTH1 and LPCAT3 in 3d postoperative subgroups



注：A 为对照组术后 7 d 亚组，B 为模型组术后 7 d 亚组、C 为电针组术后 7 d 亚组。

图 2 术后 7 d 观察亚组大鼠海马 ACSL4、FTH1 和 LPCAT3 蛋白条带图

Figure 2 The protein bands of ACSL4，FTH1 and LPCAT3 in 7d postoperative subgroups



注：A 为对照组术后 3 d 亚组，B 为模型组术后 3 d 亚组，C 为电针组术后 3 d 亚组，D 为对照组术后 7 d 亚组，E 为模型组术后 7 d 亚组，F 为电针组术后 7 d 亚组。

图 3 大鼠海马组织超微结构

Figure 3 Ultrastructure of rat hippocampal tissues

增加，FTH 表达下降，海马神经元细胞活力下降，且伴随着认知功能损伤[14-15]。LPO 积累是细胞发生铁死亡的另一因素，它需要多种关键酶的激活，如 ACSL4 和 LPCAT3[16]。ACSL4 是多不饱和脂肪酸代谢的重要同工酶，决定了细胞铁死亡的敏感性。人神经母细胞瘤细胞经七氟醚处理后，胞内 Fe^{2+} 和 ACSL4 水平明显升高；沉默 ACSL4 能够明显抑制七氟醚诱导的细胞铁死亡过程[17]。本研究发现，术后大鼠海马 Fe^{2+}、ACSL4 和 LPO 水平显著升高，FTH1 水平显著降低；且经电针处理后，海马 Fe^{2+}、ACSL4 和 LPO 水平显著降低，FTH1 水平显著升高，并伴随着大鼠学习和记忆功能的改善。

线粒体结构和功能的改变亦是细胞发生铁死亡的典型标志。在形态学上，主要表现为线粒体萎缩缺失、双层膜密度增加、嵴减少或消失、外膜破裂等[18]。本研究通过透射电镜观察海马超微结构变化，发现 POCD 大鼠海马神经元细胞胞质内线粒体膜破裂，膜结构消失，表明麻醉 / 手术创伤可导致老年大鼠海马神经元铁代谢紊乱、脂质代谢异常和线粒体结构改变，神经元细胞发生铁死亡，进一步引起认知功能障碍；电针可通过神经元铁死亡途径缓解 POCD。

麻醉 / 手术还会影响炎性细胞因子表达水平。手术后手术部位炎症细胞因子增加，大脑独特的炎性细胞（如小胶质细胞）响应促炎因子而被激活，并促进神经炎症的进展[19]。IL-6 作为免疫系统中重要的信号分子，可以调节神经元和突触功能，包括突触传递和突触可塑性，这是学习和记忆的重要细胞机制[20]。正常情况下，中枢神经系统中的 IL-6 表达水平通常较低，但在一些与认知功能和行为学改变相关的中枢神经系统疾病中 IL-6 表达水平则明显升高[21]。促炎细胞因子 TNF-α 在免疫和炎症以及控制细胞增殖、分化和凋亡中亦起重要作用[22-23]。在炎症反应中，诱导 TNF-α 可产生多种外源性和内源性信号，刺激其他炎症细胞因子的产生，如 IL-1、IL-6、IL-8、集落刺激因子（colony stimulating factor，CSF）、干扰素（interferon，IFN）和转化生长因子（transforming growth factor，TGF）-β。IL-10 是一种细胞因子合成抑制因子（cytokine synthesis inhibitory factor，CSIF），可调节细胞的生长与分化，参与炎性和免疫反应。在炎症和细胞死亡中起核心作用的促炎细胞因子，如 IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、IL-12、TNF-α 和 IFN-γ 的表达均受 IL-10 的免疫调节负向调控[24]。POCD 中枢神经炎症假说认为，外周炎症因子的变化可能影响中枢神经系统，随后引起中枢神经系统炎症反应。本研究发现，手术后大鼠血清和海马炎性因子 IL-6、IL-10 和 TNF-α 水平明显升高，促炎和抗炎细胞因子之间的失衡也是 POCD 发展的一个重要病因机制。

电针是将针刺入穴位，并通过针引入电流，从而将电和针结合起来，以增强针刺的强度和效果[25]。本研究团队前期通过系统评价的方法证实，电针可以有效缓解老年患者和胃肠道肿瘤切除患者术后认知功能损伤[6,26]。本研究选取百会和内关穴，设置参数为 20/100 Hz 疏密波型，对大鼠进行围术期 5 天的电针刺激，有效的降低了大鼠术后认知功能损伤。百会和内关穴是临床实践中电针预防 POCD 最常选择的两个穴位。百会穴为督脉要穴，有疏散风寒、温经通阳、升阳固脱、镇惊息风、清热开窍等作用，为回阳救逆之要穴；内关穴为八脉交会穴之一，手厥阴心包经之络穴，针之可调和阴阳、理气通脉、养心清脑、回阳救逆[27]。

综上所述，神经元细胞铁死亡和炎性细胞因子之间的失衡可能是 POCD 发生的重要机制，电针百会和内关穴可通过调控神经元细胞铁死亡和炎性细胞因子水平有效缓解 POCD。本研究为电针改善 POCD 提供了新的思路和方法，但电针的脑保护作用机制仍需要进一步验证和更深入的研究。

作者贡献：秦晓宇、王春爱负责选题，进行研究构思和设计；秦晓宇负责研究的实施和推进，数据收集、统计分析并起草了论文；秦晓宇、张斌森、逯晓婷、张笑佳、刘鸿鑫负责动物实验、数据收集和数据整理；秦晓宇、张斌森、张笑佳负责实验指标检测；王春爱负责文章的质量控制和审查，对文章整体负责。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] PRICE C C，GARVAN C W，MONK T G. Type and severity of cognitive decline in older adults after noncardiac surgery［J］. Anesthesiology，2008，108（1）：8-17. DOI：10.1097/01.anes.0000296072.02527.18.

[2] MOLLER J T，CLUITMANS P，RASMUSSEN L S，et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction［J］. Lancet，1998，351（9106）：857-861. DOI：10.1016/s0140-6736（97）07382-0.

[3] STEINMETZ J，CHRISTENSEN K B，LUND T，et al. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction［J］. Anesthesiology，2009，110（3）：548-555. DOI：10.1097/ALN.0b013e318195b569.

[4] 中华医学会麻醉学分会老年人麻醉学组，国家老年疾病临床医学研究中心，中华医学会精神病学分会，等. 中国老年患者围术期脑健康多学科专家共识（二）［J］. 中华医学杂志，2019，99（29）：2252-2269. DOI：10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.29.004.

[5] BERGER M，SCHENNING K J，BROWN C H 4th，et al. Best practices for postoperative brain health：recommendations from the fifth international perioperative neurotoxicity working group［J］. Anesth Analg，2018，127（6）：1406-1413. DOI：10.1213/ANE.0000000000003841.

[6] QIN X Y，ZHANG J，DING S S. Effects of electroacupuncture combined with general anesthesia on postoperative neurocognitive dysfunction and inflammatory factors in elderly patients：a meta-analysis [J]. World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine，2022（1）：19-28.

[7] 秦晓宇，王春爱 . 术后认知功能障碍新机制铁死亡的研究进展 [J]. 生命科学研究，2022，26（6）：501-508. DOI：10.16605/j.cnki.1007-7847.2022.03.0125.

[8] 邓福谋，罗晓东，郎海丽，等 . β-淀粉样蛋白在老龄大鼠术后认知功能障碍中的作用及石杉碱甲的干预作用 [J]. 中国老年学杂志，2018，38（24）：6034-6036. DOI：10.3969/j.issn.1005-9202.2018.24.057.

[9] 牛聪 . 电针预刺激对术后认知功能的影响及其机制的研究 [D]. 南京：南京中医药大学，2022.

[10] KAWANO T，EGUCHI S，IWATA H，et al. Impact of preoperative environmental enrichment on prevention of development of cognitive impairment following abdominal surgery in a rat model [J]. Anesthesiology，2015，123（1）：160-170. DOI：10.1097/ALN.0000000000000697.

[11] 中国针灸学会 . 实验动物常用穴位名称与定位第 2 部分：大鼠 [J]. 针刺研究，2021，46（4）：351-352.

[12] 白雪，范欣怡，苏帆 . 老年患者术后认知功能障碍的中医病机探讨 [J]. 中国中西医结合外科杂志，2019，25（1）：116-119. DOI：10.3969/j.issn.1007-6948.2019.01.030.

[13] HU W Y，ZHOU C T，JING Q G，et al. FTH promotes the proliferation and renders the HCC cells specifically resist to ferroptosis by maintaining iron homeostasis [J]. Cancer Cell Int，2021，21（1）：709. DOI：10.1186/s12935-021-02420-x.

[14] LIU R Z，LI X F，ZHAO G Q. Beclin1-mediated ferroptosis activation is associated with isoflurane-induced toxicity in SH-SY5Y neuroblastoma cells[J]. Acta Biochim Biophys Sin，2019，51（11）：1134-1141. DOI：10.1093/abbs/gmz104.

[15] AN L N，YUE Y，GUO W Z，et al. Surgical trauma induces iron accumulation and oxidative stress in a rodent model of postoperative cognitive dysfunction [J]. Biol Trace Elem Res，2013，151（2）：277-283. DOI：10.1007/s12011-012-9564-9.

[16] ZHENG J S，CONRAD M. The metabolic underpinnings of ferroptosis [J]. Cell Metab，2020，32（6）：920-937. DOI：10.1016/j.cmet.2020.10.011.

[17] CHENG L，ZHU X D，LIU Y，et al. ACSL4 contributes to sevoflurane-induced ferroptotic neuronal death in SH-SY5Y cells via the 5' AMP-activated protein kinase/mammalian target of rapamycin pathway [J]. Ann Transl Med，2021，9（18）：1454. DOI：10.21037/atm-21-4249.

[18] GAN B Y. Mitochondrial regulation of ferroptosis [J]. J Cell Biol，2021，220（9）：e202105043. DOI：10.1083/jcb.202105043.

[19] TAN X X，QIU L L，SUN J. Research progress on the role of inflammatory mechanisms in the development of postoperative cognitive dysfunction [J]. Biomed Res Int，2021，2021：3883204. DOI：10.1155/2021/3883204.

[20] GRUOL D L. IL-6 regulation of synaptic function in the CNS [J]. Neuropharmacology，2015，96（Pt A）：42-54. DOI：10.1016/j.neuropharm.2014.10.023.

[21] TRAPERO I，CAULI O. Interleukin 6 and cognitive dysfunction [J]. Metab Brain Dis，2014，29（3）：593-608. DOI：10.1007/s11011-014-9551-2.

[22] BAUD V，KARIN M. Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives [J]. Trends Cell Biol，2001，11（9）：372-377. DOI：10.1016/s0962-8924（01）02064-5.

[23] WAN Y J，XU J，MA D Q，et al. Postoperative impairment of cognitive function in rats：a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus[J]. Anesthesiology，2007，106（3）：436-443. DOI：10.1097/00000542-200703000-00007.

[24] FIORENTINO D F，BOND M W，MOSMANN T R. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones[J]. J Exp Med，1989，170（6）：2081-2095. DOI：10.1084/jem.170.6.2081.

[25] 吴建丽，于致顺，魏庆双，等 . 浅谈“医工结合”对针灸针具改革的影响 [J]. 中华中医药杂志，2018，33（12）：5409-5411.

[26] 秦晓宇，逯晓婷，段蓉蓉，等 . 电针复合全身麻醉对胃肠道肿瘤切除术后认知功能障碍影响的 Meta 分析 [J]. 湖南中医杂志，2022，38（10）：122-128. DOI：10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2022.10.034.

[27] 郑宏，刘清泉 . 常用十穴位临床急症应用和实验研究进展 [J]. 中国中医急症，2007，16（4）：467-469. DOI：10.3969/j.issn.1004-745X.2007.04.048.

（收稿日期：2023-06-12；修回日期：2023-08-20）
（本文编辑：邹琳）